

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift  
⑪ DE 39 16 903 A 1

⑤1 Int. Cl. 5:  
**A23L 1/29**  
A 23 L 1/305  
A 23 L 1/30

②1 Aktenzeichen: P 39 16 903.0  
②2 Anmeldetag: 24. 5. 89  
④3 Offenlegungstag: 28. 2. 91

DE 39 16 903 A 1

⑦1 Anmelder:  
Leopold Pharma Ges.m.b.H., Graz, AT

⑦4 Vertreter:  
Höller, K., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 8000  
München

⑦2 Erfinder:  
Groke, Karl, Dr., Eggersdorf, AT; Musil,  
Horst-Eberhard, Dr., Graz, AT; Pitter, Johannes,  
Peggau, AT

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Wäßrige Zusammensetzung für die parenterale Ernährung

Es wird eine wäßrige Aminosäurelösung für die parenterale Ernährung beschrieben, die als Aminosäurekomponente nur freie Aminosäuren in einer Konzentration von 15 bis 23 Gew.-% enthält, und sich diese je 100 g aus

L-Isoleucin	2,6 - 3,2 g
L-Leucin	6,0 - 7,0 g
L-Lysin	6,5 - 8,0 g
L-Methionin	2,6 - 3,2 g
L-Phenylalanin	4,0 - 4,5 g
L-Threonin	3,0 - 5,0 g
L-Tryptophan	0,8 - 1,2 g
L-Valin	5,0 - 6,0 g
L-Arginin	10,0 - 12,5 g
L-Histidin	1,8 - 3,0 g
L-Alanin	10,0 - 16,0 g
L-Asparaginsäure	5,0 - 6,5 g
L-Glutaminsäure	8,5 - 12,0 g
Glycin	11,5 - 16,0 g
L-Prolin	5,5 - 8,0 g
L-Serin	3,5 - 5,0 g
L-Tyrosin	0,2 - 0,4 g
L-Ornithin	0,1 - 3,0 g

zusammensetzt.

DE 39 16 903 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine wäßrige Zusammensetzung auf Basis von essentiellen und nicht essentiellen Aminosäuren, die eine auf die Normalpatienten zugeschnittene vollwertige Versorgung mit Aminosäuren bei möglichst geringer Wasserzufuhr gestattet.

Es ist seit langem üblich, zur parenteralen Ernährung neben energieliefernden Bestandteilen Aminosäuremischungen heranzuziehen, wobei die Verabreichung von Gemischen reiner, synthetischer L-Aminosäuren bevorzugt ist. Dabei wurde bisher die Meinung vertreten, daß die Aminosäuren in wäßriger Lösung nur in Konzentrationen bis zu 10 Gew.-% verwendet werden können, da Lösungen höherer Konzentrationen zum Auskristallisieren neigen (Helwig, Moderne Arzneimittel, Oktober 1988, 35, 4, Aminosäurelösungen, Seite 37). Ferner geben sie auch zu Verfärbungen Anlaß.

Aus der EP-A 01 82 356 sind Zusammensetzungen für die intravenöse, orale oder intragastrintestinale Verabreichung bekanntgeworden, in denen die Aminosäurekomponente eine Konzentration von bis zu 40 Gew.-% in wäßriger Lösung besitzen kann. In diesen Zusammensetzungen besteht diese Aminosäurekomponente aber nur zum Teil aus reinen Aminosäuren. Ein wesentlicher Teil der Aminosäurekomponente, nämlich 0,2 bis 30 Gew.-% der gesamten wäßrigen Zusammensetzung, liegen in Form von leichtlöslichen Di- oder Tripeptiden vor, die teilweise Glycin, zum anderen Teil Alanin, Lysin oder Arginin als N-terminale Gruppe besitzen. Bevorzugt beträgt der Anteil der Di- oder Tripeptide 2 bis 20 Gew.-% der gesamten wäßrigen Zusammensetzung. Diese Zusammensetzungen bieten aufgrund der hohen Konzentration eine hohe Dosierungsmöglichkeit an Proteinbaustoffen bei möglichst geringer Wasserbelastung der Patienten, was besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Nierenstörungen von Bedeutung ist.

Ein Nachteil dieser Nährzusammensetzungen ist, daß zu ihrer Bereitung synthetisch gewonnene Di- oder Tripeptide herangezogen werden müssen, die über mehrstufige Verfahren aus reinen, synthetischen Aminosäuren erzeugt werden müssen. Das bedeutet einen großen Arbeitsaufwand für die Herstellung solcher Lösungen und damit eine hohe wirtschaftliche Belastung für die künstliche Ernährung von Patienten. Bei der parenteralen Verabreichung solcher Lösungen kommt als weiterer Nachteil hinzu, daß mit dem Gehalt an Di- oder Tripeptiden die Gefahr des Vorhandenseins oder die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten wächst, so daß kürzere Lagerzeiten die Folge sind, sowie daß Komplikationen als Folge der Sterilisation auftreten können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß es möglich ist, unter alleiniger Verwendung von reinen kristallinen Aminosäuren wäßrige, für die parenterale Verabreichung geeignete Nährlösungen mit einer Aminosäurekonzentration von 15 bis 23 Gew.-% zu schaffen, die ein vollwertiges Aminosäuremuster aufweisen und trotzdem eine ausgezeichnete Stabilität besitzen.

Dies ist entgegen der bisherigen Lehrmeinung dann möglich, wenn ganz bestimmte Werte hinsichtlich der Zusammensetzung des Aminosäuregemisches eingehalten werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach eine wäßrige Zusammensetzung für die parenterale Ernährung, enthaltend die essentiellen und nicht essentiellen Aminosäuren, dadurch gekennzeichnet, daß sie als

Aminosäurenkomponente nur freie Aminosäuren in einer Konzentration von 15 bis 23 Gew.-% aufweist und sich diese je 100 g aus

5	L-Isoleucin	2,6—3,2 g
	L-Leucin	6,0—7,0 g
	L-Lysin	6,5—8,0 g
	L-Methionin	2,6—3,2 g
10	L-Phenylalanin	4,0—4,5 g
	L-Threonin	3,0—5,0 g
	L-Tryptophan	0,8—1,2 g
	L-Valin	5,0—6,0 g
	L-Arginin	10,0—12,5 g
15	L-Histidin	1,8—3,0 g
	L-Alanin	10,0—16,0 g
	L-Asparaginsäure	5,0—6,5 g
	L-Glutaminsäure	8,5—12,0 g
20	Glycin	11,5—16,0 g
	L-Prolin	5,5—8,0 g
	L-Serin	3,5—5,0 g
	L-Tyrosin	0,2—0,4 g
	L-Ornithin	0,1—3,0 g

zusammensetzt.

Besonders bevorzugt ist hierbei eine Nährlösung mit einer Aminosäurekonzentration von 20 Gew.-% mit folgender Zusammensetzung des Aminosäuregemisches:

30	L-Isoleucin	5,80 g/l
	L-Leucin	14,00 g/l
	L-Lysin	14,00 g/l
35	L-Methionin	6,00 g/l
	L-Phenylalanin	9,00 g/l
	L-Threonin	7,00 g/l
	L-Tryptophan	2,00 g/l
40	L-Valin	11,00 g/l
	L-Arginin	24,00 g/l
	L-Histidin	4,00 g/l
	L-Alanin	25,00 g/l
45	L-Asparaginsäure	12,00 g/l
	L-Glutaminsäure	20,00 g/l
	Glycin	25,40 g/l
	L-Prolin	11,80 g/l
	L-Serin	8,00 g/l
50	L-Ornithin	0,40 g/l
	L-Tyrosin	0,60 g/l

Der erfindungsgemäßen Lösung können auch weitere Nährstoffe wie Glucoseersatzstoffe, insbesondere Sorbit oder Xylit, Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine und andere übliche Zusätze von Gesamtnährlösungen einverleibt werden. Auch der Zusatz von Fett ist möglich, wobei es empfehlenswert ist, neben den üblichen Phosphatiden als Emulgator Ubidecarenon als Hilfs-emulgator einzusetzen, vor allem dann, wenn auch Elektrolyte zugegen sind.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Lösung erfolgt auf übliche Weise, vorzugsweise unter Stickstoffbegasung. Auch bei der Sterilisation sind die üblichen Methoden einzuhalten, die sich vor allem an der Natur der Kohlenhydratkomponente orientieren. Werden beispielsweise Zuckeralkohole als Kohlenhydratkomponente eingesetzt, so ist z. B. eine Sterilisation bei 120°C

möglich und empfehlenswert.

Die erfindungsgemäße Lösung ist vor allem für die parenterale Ernährung von Normalpatienten, das heißt Patienten ohne wesentliche Stoffwechselstörungen, vorgesehen. Wegen des geringen Wassergehaltes empfiehlt sich deren Verwendung aber speziell für Herz- kranke und Patienten mit Niereninsuffizienz.

## Beispiel 1

L-Isoleucin	5,80 g
L-Leucin	14,00 g
L-Lysin · HCl	17,49 g
L-Methionin	6,00 g
L-Phenylalanin	9,00 g
L-Threonin	7,00 g
L-Tryptophan	2,00 g
L-Valin	11,00 g
L-Arginin	24,00 g
L-Histidin	4,00 g
L-Alanin	25,00 g
L-Asparaginsäure	12,00 g
L-Glutaminsäure	20,00 g
Glycin	25,40 g
L-Prolin	11,80 g
L-Serin	8,00 g
L-Ornithin · HCl	0,51 g
L-Tyrosin	0,60 g

werden bei 80°C in etwas weniger als 1 Liter Aqua ad infundi injectabilia gelöst, worauf der pH-Wert, der sich auf 4,56 eingestellt hat, durch Zugabe von 2,9 g NaOH auf etwa 6 eingestellt wird. Nach Auffüllen auf ein Volumen von 1 Liter wird die Lösung 20 min bei 121°C sterilisiert.

Sie ist nach der Sterilisation völlig farblos und klar und zeigt nach 6monatiger Lagerung bei Raumtemperatur oder 4°C keine Tendenz zur Verfärbung oder Kristallisation.

## Beispiel 2

L-Isoleucin	5,80 g
L-Leucin	14,00 g
L-Lysin · HCl	19,98 g
L-Methionin	6,00 g
L-Phenylalanin	9,00 g
L-Threonin	10,00 g
L-Tryptophan	2,00 g
L-Valin	11,00 g
L-Arginin	24,00 g
L-Histidin	6,00 g
L-Alanin	32,00 g
L-Asparaginsäure	12,00 g
L-Glutaminsäure	20,00 g
Glycin	32,00 g
L-Prolin	16,00 g
L-Serin	10,00 g
L-Ornithin · HCl	3,57 g
L-Tyrosin	0,60 g

werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, in einer wäßrigen Form, mit einem Volumen von 1 l verarbeitet.

## Beispiel 3

Das Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch werden zusätzlich in der Infusionslösung 70 g Sorbit und 30 g Xylit 5 gelöst.

## Patentansprüche

1. Wäßrige Zusammensetzung für die parenterale Ernährung, enthaltend die essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Aminosäurekomponente nur freie Aminosäuren in einer Konzentration von 15 bis 23 Gew.-% aufweist und sich diese je 100 g aus

10	L-Isoleucin	2,6—3,2 g
	L-Leucin	6,0—7,0 g
	L-Lysin	6,5—8,0 g
15	L-Methionin	2,6—3,2 g
	L-Phenylalanin	4,0—4,5 g
	L-Threonin	3,0—5,0 g
	L-Tryptophan	0,8—1,2 g
	L-Valin	5,0—6,0 g
20	L-Arginin	10,0—12,5 g
	L-Histidin	1,8—3,0 g
	L-Alanin	10,0—16,0 g
	L-Asparaginsäure	5,0—6,5 g
	L-Glutaminsäure	8,5—12,0 g
25	Glycin	11,5—16,0 g
	L-Prolin	5,5—8,0 g
	L-Serin	3,5—5,0 g
	L-Tyrosin	0,2—0,4 g
30	L-Ornithin	0,1—3,0 g

zusammensetzt.

2. Wäßrige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine Aminosäurekonzentration von 20 Gew.-% aufweist und sich die Aminosäuren wie folgt zusammensetzen:

	L-Isoleucin	5,80 g/l
	L-Leucin	14,00 g/l
45	L-Lysin	14,00 g/l
	L-Methionin	6,00 g/l
	L-Phenylalanin	9,00 g/l
	L-Threonin	7,00 g/l
50	L-Tryptophan	2,00 g/l
	L-Valin	11,00 g/l
	L-Arginin	24,00 g/l
	L-Histidin	4,00 g/l
	L-Alanin	25,00 g/l
55	L-Asparaginsäure	12,00 g/l
	L-Glutaminsäure	20,00 g/l
	Glycin	25,40 g/l
	L-Prolin	11,80 g/l
60	L-Serin	8,00 g/l
	L-Ornithin	0,40 g/l
	L-Tyrosin	0,60 g/l

3. Wäßrige Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie außerdem andere Nährstoffe, wie Glucoseersatzstoffe, Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine und/oder Fett enthält.

— Leerseite —